

Статья поступила в редакцию 9.11.2018 г.

Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Поленок Е.Г.
Кемеровский государственный медицинский университет,
Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой,
Институт экологии человека СО РАН,
г. Кемерово, Россия

АНТИТЕЛА К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Цель исследования – изучить социально-бытовые характеристики и специфические иммунные реакции на гормонально-подобные ксенобиотики и половые стероиды у женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование случай-контроль. В исследование включены 200 женщин. I группа – женщины с верифицированным диагнозом НГЭ ($n = 100$), II группа – женщины с бесплодием трубного генеза ($n = 100$). С помощью неконкурентного иммуноферментного анализа у всех женщин в исследуемых группах были изучены сывороточные антитела (АТ) класса IgA и IgG, специфичные к бензо[а]пирену (БП), эстрадиолу (ЭС) и прогестерону (ПГ). Выявлены пороговые значения АТ, ассоциированные с повышенным риском развития НГЭ.

Результаты. Женщины с НГЭ чаще подвержены повышенному воздействию гормональноподобных ксенобиотиков за счет активного и пассивного курения. У пациенток с эндометриозом статистически значимо выше уровни АТ IgA и IgG к половым стероидам и бензо[а]пирену.

Заключение. Воздействие гормоноподобных ксенобиотиков может рассцениваться как фактор риска НГЭ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндометриоз; ксенобиотики; бензо[а]пирен; эстроген; прогестерон; антитела.

Chervov V.O., Artymuk N.V., Danilova L.N., Polenok E.G.

Kemerovo State Medical University,
Regional Clinical Perinatal Center of LA Reshetova,
Institute of Human Ecology, Kemerovo

ANTIBODIES TO BENZO [A] PYREN, ESTRADIOL AND PROGESTERON IN WOMEN WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

Objective – to study the social and household characteristics and specific immune responses to hormone-like xenobiotics and sex steroids in women with endometriosis.

Materials and methods. A retrospective case-control study was conducted. The study included 200 women. Group I – women with a verified diagnosis of IEG ($n = 100$), Group II – women with tubal genesis infertility ($n = 100$). Using non-competitive enzyme immunoassay, all women in the studied groups studied serum antibodies (AT) of the IgA and IgG class specific for benzo[a]pyrene (BP), estradiol (ES) and progesterone (PG). The threshold values of antibodies associated with an increased risk of endometriosis were identified.

The results. Women with endometriosis are more often subject to increased exposure to EDS, due to active and passive smoking. In patients with endometriosis, the levels of IgA and IgG antibodies to steroid hormones and benzo[a]pyrene are statistically significantly higher.

Conclusion. The effects of EDS can be considered a risk factor for endometriosis.

KEY WORDS: endometriosis; xenobiotics; benzo[a]pyrene; estrogen; progesterone; antibodies.

Эндометриоз является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. Это хроническое гормонозависимое и прогрессирующее заболевание, характеризующееся эктопическим разрастанием эндометрия, вне полости матки [1]. Клинические проявления варьируются от дисменореи, хронической тазовой боли, диспареунии, бесплодия и до полного бессимптомного течения заболевания [2]. Распространенность эндометриоза составляет до 10 % у женщин репродуктивного возраста, 20-30 % у инфертильных женщин и 40-82 % у пациенток с хронической тазовой болью [3].

Хотя роль окружающей среды в развитии репродуктивной дисфункции продолжает обсуждаться, исследователи эндометриоза считают, что экологические токсиканты могут быть одним из триггеров развития болезни. В результате индустриализации люди подвергаются воздействию большого количества ксенобиотиков, многие из которых обладают гормоноподобным действием [4, 5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе гинекологического отделения ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр имени Л.А. Решетовой» и лаборатории иммунохимии ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово. Утверждено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Корреспонденцию адресовать:

ЧЕРВОВ Виталий Олегович,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 39-21-79.
E-mail: v.chervov@mail.ru

Дизайн исследования: ретроспективное, случайный контроль.

В исследовании приняли участие 200 женщин. I группа — 100 пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом наружный генитальный эндометриоз (НГЭ). Критерии включения в I группу: репродуктивный возраст (18-45 лет); верифицированный интраоперационно диагноз НГЭ, подтвержденный гистологическим исследованием; добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из I группы: возраст моложе 18 и старше 45 лет; тяжелые экстрагенитальные заболевания; отказ от участия в исследовании.

II группа — 100 пациенток с бесплодием трубного генеза, у которых, во время лапароскопии не было обнаружено очагов НГЭ. Критерии включения во II группу: репродуктивный возраст (18-45 лет); отсутствие очагов НГЭ; бесплодие трубного генеза; добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из II группы: возраст моложе 18 и старше 45 лет; наружный генитальный эндометриоз; тяжелые экстрагенитальные заболевания; отказ от участия в исследовании.

Лапароскопия проводилась с использованием эндоскопической техники согласно общепринятой методике.

Всем пациенткам произведено иммунологическое исследование сыворотки крови, определены уровни стероидных гормонов (прогестерон, эстрадиол), антител к ним и бензо[а]пирену. Концентрацию ЭС и ПГ определяли с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-Прогестерон». Иммуноанализ IgA и IgG антител (АТ) к эстрадиолу (ЭС), прогестерону (ПГ) и бензо[а]пирену (БП) проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа (ИФА).

Забор крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное письменное согласие на участие.

Средний возраст пациенток в I группе составил $31,6 \pm 4,8$ лет, во II группе — $31,8 \pm 6,5$ лет ($p = 0,853$). Рост женщин I группы составил $165,5 \pm 6,6$ см, II группы — $163,6 \pm 6,3$ см ($p = 0,04$). Масса тела у исследуемых I группы статистически значимо меньше, чем во II группе и составила соответственно $59,8 \pm 11,4$ кг и $66,8 \pm 14,2$ кг ($p < 0,001$), что коррелируется со значением индекса массы тела, в I группе —

$21,6 \pm 3,5$ кг/м², во II группе — $25,0 \pm 5,1$ кг/м² ($p < 0,001$).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ StatSoftStatistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11).

Для представления качественных признаков использовали абсолютные и относительные показатели (доли, %). При симметричном распределении для описания материала исследования использовали среднее значение (М) и стандартное отклонение (Д) признаков, при асимметричном распределении — медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й квартили). Для оценки непараметрических признаков использовали U-критерий Манна-Уитни. Оценку различий относительных величин проводили с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). В том случае, если число ожидаемого явления было меньше 10, критерий хи-квадрат (χ^2) рассчитывали с поправкой Йейтса. При частотах меньше 5 применялся двусторонний точный критерий Фишера.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался $p < 0,05$. Риски возникновения НГЭ оценивали на основании показателя отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ) при 95% уровне значимости. Для выявления пороговых значений уровней АТ был проведен ROC-анализ [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении социально-бытовых характеристик, таких как место проживания, наличие печного отопления, особенностей трудовой деятельности в исследуемых группах, не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$). При этом женщины с диагностированным НГЭ статистически значимо чаще являются активными курильщицами, кроме того пациентки с эндометриозом достоверно чаще подвергаются пассивному курению, проживая совместно с курящими родственниками ($p < 0,001$) (табл. 1).

При анализе уровней АТ к стероидным гормонам и бензо[а]пирену в исследуемых группах выявлено, что у женщин с НГЭ уровни АТ класса IgA и IgG статистически значимо выше, чем у пациенток без эндометриоза (табл. 2).

С помощью ROC-анализа определены критические значения — границы между нормой и патологией на основании полученных данных уровней антител к стероидным гормонам и бензо[а]пирену (табл. 3).

Сведения об авторах:

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: roddom_kokb@mail.ru

ЧЕРВОВ Виталий Олегович, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: v.chervov@mail.ru

ДАНИЛОВА Лариса Николаевна, зав. гинекологическим отделением, ГАУЗ КО ОКПЦ им. Л.А. Решетовой, г. Кемерово, Россия. E-mail: lar.danilova@mail.ru

ПОЛЕНКО Елена Геннадьевна, канд. фарм. наук, зав. лабораторией иммунохимии, ФГБУН ИЭЧ СО РАН ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: egpolenok@mail.ru

Таблица 1
Социально-бытовая характеристика женщин I и II групп
Table 1
Social-household characteristics of women I and II groups

Показатель	Группы женщин				χ^2	P	ОШ (95% ДИ)
	I (n = 100)		II (n = 100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Место жительства							
Город	86	86,0	76	76,0	3,24	0,072	1,9 [0,9-4,0]
Деревня/ поселок/ село	14	14,0	24	24,0	3,24	0,072	0,5 [0,2-1,1]
Печное отопление	18	18,0	9,0	9,0	2,74	0,098	2,2 [0,9-5,2]
Социальный статус (трудова занятость)							
Учащиеся	-	-	5	5,0	-	> 0,05*	-
Трудоустроенные	90	90,0	84	84,0	1,59	0,208	1,7 [0,7-3,9]
Безработные	10	10,0	11	11,0	-	1,0	0,9 [0,4-2,2]
Место работы							
Офисное помещение	64	64,0	63	63,0	0,02	0,884	1,0 [0,6-1,8]
Производственное помещение (легкая, пищевая промышленность)	6	6,0	7	7,0	-	1,0	0,8 [0,3-2,6]
Уличные условия	3	3,0	3	3,0	-	1,0	1,0 [0,2-5,1]
Заводские условия (промышленные объекты)	5	5,0	1	1,0	-	> 0,05*	5,2 [0,6-45,4]
Медработники	9	9,0	5	5,0	0,69	0,406	1,8 [0,6-5,8]
МВД/ военные	3	3,0	5	5,0	-	> 0,05*	0,6 [0,1-2,5]
Наличие вредных условий труда							
Химические реагенты	4	4,0	2	2,0	-	> 0,05*	2,0 [0,3- 11,4]
Угольная пыль / другие аллергены	1	1,0	-	-	-	> 0,05*	-
Вибрации / звуковая нагрузка	2	2,0	1	1,0	-	> 0,05*	2,0 [0,2- 22,6]
Радиация	-	-	1	1,0	-	> 0,05*	-
Ночные смены	10	10,0	6	6,0	0,61	0,435	1,7 [0,6-4,9]
Курение							
Активное	27	27,0	8	8,0	11,22	< 0,001	4,2 [1,8-9,9]
Пассивное (наличие курящих лиц при совместном проживании)	47	47,0	22	22,0	13,83	< 0,001	3,1 [1,7-5,8]
Группы женщин (курящие)							
Показатель	I (n = 27)		II (n = 8)		P		
	M \pm σ		M \pm σ				
Длительность курения (лет)	6,7 \pm 2,9		9,0 \pm 3,7		0,123		
Интенсивность курения (штук/сутки)	8,7 \pm 3,3		9,3 \pm 3,4		0,399		

Примечание: * Точный критерий Фишера.

Note: * Fisher's exact p.

Пороговые значения для АТ IgA-БП, IgA-ЭС, IgA-ПГ составили >5 УЕ, для АТ IgG-БП, IgG-ЭС >9 УЕ, а для IgG-ПГ >8 УЕ.

Рассчитаны величина AUC и ОШ для каждого маркера при определенных уровнях АТ. Значение AUC варьируется от 0,68 до 0,77, что является хорошим классификатором и имеет высокий прогноз-

тический потенциал, а величина ОШ от 2,4 до 7,9 свидетельствует о том, что повышенный уровень АТ класса IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП являются факторами риска НГЭ (табл. 3).

При исследовании уровней АТ к стероидным гормонам и ксенобиотику бензо[а]пирену не выявлено статистически значимых различий между курящими

Information about authors:

ARTYMUК Natalia Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: roddom_kokb@mail.ru

CHEROV V Vitaliy Olegovich, postgraduate student, the department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: v.chervov@mail.ru

DANILOVA Larisa Nikolaevna, head of the department gynecological, Regional Clinical Perinatal Center of LA Reshetova, Kemerovo, Russia. E-mail: lar.danilova@mail.ru

POLENOK Elena Gennadjevna, candidate of pharmacy sciences, chief of immunochemistry laboratory, Institute of Human Ecology SB RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: egpolenok@mail.ru

Таблица 2

Уровень стероидных гормонов, АТ к ЭС,
ПГ и БП в исследуемых группах (УЕ)

Table 2

The level of steroid hormones, antibodies to ES,
PG and BP in the studied groups

Антитела / Гормоны	I группа (n = 100)		II группа (n = 100)		p
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	
IgA-БП	6,0	3,9-7,5	3,9	2,5-5,5	< 0,0001
IgA-ЭС	5,1	3,3-7,5	3,4	2,6-4,9	< 0,0001
IgA-ПГ	4,9	2,8-7,3	3,5	2,1-5,3	0,0009
IgG-БП	9,8	5,8-14,3	6,1	3,2-8,3	< 0,0001
IgG-ЭС	9,2	5,8-13,0	6,1	3,9-8,4	< 0,0001
IgG-ПГ	8,3	4,5-12,7	4,7	2,8-6,9	< 0,0001
ЭС	491,8	274,4-643,8	518,2	277,4-739,2	0,349
ПГ	1,1	0,7-3,9	1,7	0,8-5,3	0,284

Таблица 3

Частота встречаемости низких (\leq) и высоких ($>$)
уровней АТ к БП, ЭС и ПГ у женщин I и II групп (УЕ)

Table 3

The frequency of occurrence of low (\leq) and high ($>$)
levels of antibodies to BP, ES and PG in women I and II groups

Антитела	I группа (n = 100)		II группа (n = 100)	χ^2 (p)	ОШ (95%ДИ)	AUC
	n (%)	n (%)				
IgA-БП ≤ 5	41 (41,0)	68 (68,0)	13,6 (0,0002)	0,3 (0,2-0,6)	0,72	
IgA-БП > 5	59 (59,0)	32 (32,0)				
IgA-ЭС ≤ 5	49 (49,0)	76 (76,0)	14,4 (0,0001)	0,3 (0,2-0,6)	0,68	
IgA-ЭС > 5	51 (51,0)	24 (24,0)				
IgA-ПГ ≤ 5	50 (50,0)	71 (71,0)	8,4 (0,004)	0,4 (0,2-0,7)	0,69	
IgA-ПГ > 5	50 (50,0)	29 (29,0)				
IgG-БП ≤ 9	48 (48,0)	84 (84,0)	27,3 (< 0,0001)	0,2 (0,1-0,3)	0,74	
IgG-БП > 9	52 (52,0)	16 (16,0)				
IgG-ЭС ≤ 9	47 (47,0)	80 (80,0)	22,1 (< 0,0001)	0,2 (0,1-0,4)	0,73	
IgG-ЭС > 9	53 (53,0)	20 (20,0)				
IgG-ПГ ≤ 8	46 (46,0)	87 (87,0)	35,9 (< 0,0001)	0,1 (0,1-0,3)	0,77	
IgG-ПГ > 8	54 (54,0)	13 (13,0)				

и некурящими пациентками, а также между женщинами, имеющими никотиновую зависимость в исследуемых группах.

Но при этом у некурящих женщин с НГЭ статистически значимо выше уровни АТ классов IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП в сравнении с некурящими пациентками II группы ($p < 0,001$).

Уровни половых гормонов ЭС и ПГ в исследуемых группах, в том числе у женщин с никотиновой зависимостью и у некурящих пациенток, не имели достоверных различий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Некоторые из ксенобиотиков присутствующие в окружающей среде, обладают гормоноподобным действием на органы женской репродуктивной системы путем связывания со стероидными рецепторами, тем самым, нарушая ее нормальное функционирование. Одной из таких групп гормоноподобных ксеноби-

отиков являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). Автомобильные выхлопы, табачный дым, промышленные выбросы, сжигание отходов, каменного и древесного угля содержат большое количество этих химических веществ, которые в последующем оказывают воздействие на человека [7].

Одним из основных представителей ПАУ является бензо[а]пирен (БП) [9]. Исследования на животных моделях показали, что БП обладает гормоноподобными свойствами. В исследовании Rekhadevi P. et al. (2014) выявлено, что человеческий организм способен метаболизировать БП, продукты которого, если они накапливаются в тканях органов-мишеней, таких как яичники и матка, могут вызывать нарушение функционирования репродуктивной системы и быть возможным триггером таких патологических процессов, как наружный генитальный эндометриоз [8].

Однако изучение ассоциации между бензо[а]пиреном и риском развития НГЭ, в том числе определение иммунологических особенностей влияния эндо- и экзобиотиков, до настоящего момента не проводилось.

В нашем исследовании у женщин с НГЭ выявлены статистически значимо более высокие уровни АТ к ЭС, ПГ и бензо[а]пирену, по сравнению с контрольной группой, что указывает на существенную роль БП, а также сенсибилизации организма женщин к стероидным гормонам, в патогенезе НГЭ.

Все пациентки в исследуемых группах проживают на территории Кемеровской области. Большинство женщин являются жительницами города Кемерово, в I группе — 68 % пациенток, во II — 57 %.

По данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Кемеровской области и Федеральной службы по надзору в сфере природопользования, в 2017 году на одного жителя Кузбасса в среднем приходится 552 кг загрязняющих веществ [10].

Согласно российскому нормативу ГН 2.1.6.3492-17 (Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений), предельно допустимая среднесуточная концентрация бензо[а]пирена в воздухе населенных мест равна 0,001 мкг/м³ [11].

За пятилетний период (2013-2017 годы) в городе Кемерово среднегодовые концентрации бензо[а]пирена (в долях предельно допустимых концентраций) были стабильно высокими и изменялись неравномерно, максимальное значение было отмечено в 2017 году (3,1 ПДК), минимальное — в 2014 году (1,5 ПДК) [10].

В нашем исследовании не было выявлено статистически значимых различий в территориальных особенностях мест проживания пациенток I и II групп, а именно количество городских и сельских жителей и в наименовании населенных пунктов. Также не было выявлено достоверных различий в частоте использования печного отопления как фактора повышенного источника БП в исследуемых группах. Следовательно, рассмотренные социально-бытовые характеристики не являются факторами риска развития НГЭ.

Среди изученных факторов риска НГЭ в некоторых исследованиях была рассмотрена роль курения табака [12].

В нашем исследовании также был проведен анализ ассоциации никотиновой зависимости и НГЭ, так как сигаретный дым является источником большого количества ксенобиотиков, в том числе БП.

Биологическое правдоподобие, потенциально связывающее курение и НГЭ, находится в его эндокринном и воспалительном механизмах. Компоненты дыма влияют на стероидогенез, что приводит к нарушению синтеза эстрадиола и дефициту синтеза прогестерона [13]. Каждая сигарета является источником примерно 52-95 нанограмм (0,05-0,09 мкг) бензо[а]пирена, что многократно превышает ПДК БП во вдыхаемом воздухе. Потребление БП для людей, которые курят пачку сигарет в день, составляет около 0,1 мкг/сут [8].

В нашем исследовании женщины с НГЭ достоверно чаще имели никотиновую зависимость, а также чаще являлись пассивными курильщиками ($p < 0,001$), что было расценено нами как возможный фактор риска развития эндометриоза. Однако при изучении иммунологических особенностей пациенток с НГЭ не было выявлено различий в уровнях антител к ЭС, ПГ и БП между курящими женщинами и пациентками без никотиновой зависимости. При этом у некурящих женщин с эндометриозом статистически значимо выше уровни антител классов IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП в сравнении с некурящими пациентками II группы. По последним данным литературы, результаты исследований влияния курения на эндометриоз также противоречивы [14].

В исследовании Chapron C. et al. (2010) сообщили, что курение не является фактором риска у женщин с гистологически подтвержденным НГЭ [15]. Ряд других авторов сообщили, что курение, в настоящее время связано с уменьшением риска развития НГЭ [16].

В метаанализе, проведенном Bravi F. et al. (2014), не удалось идентифицировать связь между никотиновой зависимостью и НГЭ. Однако, учитывая возможные ограничения данного исследования, авторы сообщают о необходимости дальнейших исследований для более точной оценки взаимосвязи и потенциального эффекта курения при различных типах эндометриоза [12].

ВЫВОДЫ

Таким образом, у женщин с НГЭ уровни антител к бензо[а]пирену и половым стероидам статистически значимо выше, чем у пациенток без эндометриоза.

Не выявлено достоверных различий между социально-бытовыми характеристиками в исследуемых группах. При этом, такие источники повышенного воздействия БП, как активное и пассивное курение табака, являются потенциальными факторами риска развития эндометриоза, несмотря на то, что не обнаружено статистически значимых различий уровней АТ к стероидным гормонам и бензо[а]пирену между курящими и некурящими пациентками. Воздействие гормональных ксенобиотиков, в частности БП, может рассматриваться как один из триггерных механизмов, ведущих к развитию и прогрессированию эндометриоза.

Необходимо дальнейшее изучение гормональных и иммунологических особенностей, роли антител к стероидным гормонам и бензо[а]пирену у женщин с НГЭ для понимания этиопатогенеза заболевания и разработки современных методов прогнозирования и лечения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2016; 106(4): 959-966. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.034>.
- Senapati S, Barnhart K. Managing Endometriosis Associated Infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 2011; 54(4): 720-726. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3182353e 06PMCID:PMC3383664.
- Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological data on the relationship and consequences. *Update Hum Reprod*. 2005; 11: 595-606.
- Giulivo M, Lopez de Alda M, Capri E, Barcelo D. Human exposure to endocrine disrupting compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. *Environ. Res*. 2016; 151: 251-264.
- Bruner-Tran KL, Mokshagundam S, Herington JL, Ding T, Osteen KG. Rodent Models of Experimental Endometriosis: Identifying Mechanisms of Disease and Therapeutic Targets. *Current Women's Health Reviews*. 2018; 14(2): 173-188. DOI: 10.2174/1573404813666170921162041.
- Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test. *Prev. Vet. Med*. 2000; (45): 23-41.
- Chervov VO, Artyukov NV, Danilova LN. Hormon-like xenobiotics and gynecological problem. Literature review. *Mother and Child in Kuzbass*. 2018; (2): 20-26. Russian. (Червов В.О., Артыук Н.В., Данилова Л.Н. Гормоноподобные ксенобиотики и гинекологические проблемы //Мать и Дитя в Кузбассе. 2018. № 2. С. 20-26.)
- Rekhadevi P, Diggs D, Huderson A, Harris K, Archibong A, Ramesh A. Metabolism of the environmental toxicant benzo(a)pyrene by subcellular fractions of human ovary. *Human & Experimental Toxicology*. 2014; 33(2): 196-202. DOI:10.1177/0960327113489050.
- Ewa B, Danuta M-S. Polycyclic aromatic hydrocarbons and PAH-related DNA adducts. *Journal of Applied Genetics*. 2017; 58(3): 321-330.
- Report on the state and environment protection of the Kemerovo region in 2017. Department of natural resources and ecology of the Kemerovo area [Electronic resource]. Access mode: http://kuzbasseco.ru/wp-content/uploads/2018/09/doklad_20172.pdf. Russian (Доклад о состоянии и охране окружающей среды Кемеровской области в 2017 году. Департамент природных ресурсов и экологии Кемеровской области [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://kuzbasseco.ru/wp-content/uploads/2018/09/doklad_20172.pdf.)
- On the approval of hygienic standards of GN 2.1.6.3492-17 «Maximum allowable concentrations of pollutants in the atmospheric air of urban and rural settlements»: Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of February 13, 2018 N 25 [Electronic resource]. Access mode: http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/00b/gn-2.2.5.3532_18.pdf. Russian (Об утверждении гигиенических нор-

- мативов ГН 2.1.6.3492-17 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений»: постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 13 февраля 2018 года N 25 [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/00b/gn-2.2.5.3532_18.pdf.)
12. Bravi F, Parazzini F, Cipriani S et al. Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014; 4(12): e006325. DOI:10.1136/bmjopen-2014-006325.
 13. Goncalves RB, Coletta RD, Silverio KG et al. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm. Res*. 2011; 60: 409-424. DOI:10.1007/s00011-011-0308-7.
 14. Yasui T, Hayashi K, Nagai K et al. Risk Profiles for Endometriosis in Japanese Women: Results From a Repeated Survey of Self-Reports. *Journal of Epidemiology*. 2015; 25(3): 194-203. DOI:10.2188/jea.JE20140124.
 15. Chapron C, Souza C, de Ziegler D, Lafay-Pillet MC, Ngф C, Bijaoui G et al. Smoking habits of 411 women with histologically proven endometriosis and 567 unaffected women. *Fertil Steril*. 2010; 94: 2353-2355. DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.04.020.
 16. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Current obstetrics and gynecology reports*. 2017; 6(1): 34-41. DOI:10.1007/s13669-017-0187-1.

* * *